

# Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom: Olgu Sunumu

## Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: Case Reports

Berrak Sarioğlu Oya Halicioğlu Berna Atabay Nuran Çetin Feyza Umay

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, İzmir

### ÖZET

Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (OLPS), kronik, malign olmayan lenfoproliferasyon ve otoimmünite ile karakterize, çocuklarda nadir görülen bir hastalıktır. Son yıllarda, normal lenfosit apoptozisini sağlayan Fas (CD95), Fas ligand ve Caspase 10 genlerinde meydana gelen mutasyonların, apoptozis defektine neden olarak, hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Lenfadenopati, hepatosplenomegali, Direct Coomb's pozitifliği, otoimmün hemolitik anemi, idiyopatik immün trombositopeni bu hastalarda en sık görülen bulgulardır. Hipergamaglobulinemi, periferik kanda CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> T hücrelerinde artma, lenf bezi veya dalakta bu hücrelerin gösterilmesi tanı koydurucu özellikleridir.

Karın şişliği ve solukluk yakınmalarıyla başvuran 14 aylık erkek olgu, derin anemi, ileri derecede hepatosplenomegali ve ağır trombositopenisi nedeniyle araştırılmış, etyolojiye yönelik enfeksiyöz veya malign bir neden bulunamamıştır. Ancak CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> T hücre oranı yüksek, Fas (CD95) ekspresyonu düşük saptanmıştır. Olgu bu bulgularla erken çocukluk döneminde nadir görülen OLPS tanısı ile sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** otoimmün lenfoproliferatif sendrom, fas, apoptozis

### SUMMARY

Autoimmune Lymphoproliferative syndrome (ALPS) is a rare childhood disorder characterized by chronic nonmalignant lymphoproliferation and autoimmunity. Recently, it has been shown that defective apoptosis due to heritable mutations in Fas, Fas ligand and caspase 10 genes, which regulate lymphocyte apoptosis may play a role in pathogenesis. Lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, a positive Direct Coomb's test, autoimmune hemolytic anemia, idiopathic immune thrombocytopenia are the most common features in ALPS. Hypergammaglobulinemia, elevated numbers and percentages (>1%) of double-negative CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> T cells, and characteristic pathologic findings in lymph nodes or spleen are diagnostic features. In this report, we presented a 14-month-old male ALPS patient who was found to have severe hepatosplenomegaly and thrombocytopenia without infectious or malignant etiology, and high CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> T-cell ratio and low Fas (CD95) expression.

**Key Words:** ALPS, fas, apoptosis

Başvuru tarihi: 25.02.2003

SSK Tepecik Hast Derg 2003;13(1):43-46

Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (OLPS) veya Canale-Smith Sendromu, özellikle erken çocukluk döneminde görülen nadir bir hastalıktır. İlk kez 1967'de Canale ve Smith tarafından

tanımlanmıştır (1). Lenfosit ömrü, apoptozis olarak bilinen programlı hücre ölümü ile düzenlenmektedir. Apoptozis, hücrenin aktif bir işlevidir ve bu süreçte inflamatuvar yanıt oluşmaz.

Lenfosit apoptozu; periferik kanda, T hücrelerin ayrıştırılarak, rekombinan IL-2 gibi büyüme faktörleri aracılığı ile çoğaltılması ve takiben Fas- Fas Ligand yolunun uyarılmasıyla gerçekleştirilmiştir (2). Son yıllarda, lenfosit apoptozini sağlayan Fas (CD95) ve onun ligandı Fas Ligand ve Caspase 10 genlerindeki mutasyonların lenfosit ölümünü engellediği saptanmıştır. Bunun sonucu olarak gelişen lenfoprolifrazyonun kronik malign olmayan lenfadenopati, hepatosplenomegali ve otoimmün olayların nedeni olduğu gösterilmiştir (3,4). Sıklıkla idiyopatik immün trombositopeni ve hemolitik anemi şeklinde görülen otoimmünite, tanı sırasında veya klinik izlemde, hemen tüm hastalarda değişik şekillerde ortaya çıkmaktadır (5,6). Poliklonal hipergamağlobulinemi, normalde çok düşük (<%1) oranda görülen CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> (double-negative) T hücre oranının, periferik kanda ve lenfoid organlarda artması, lenfositlerde Fas (CD95) ve Fas Ligand ekspresyonlarında azalma, lenf nodu ve dalakta karakteristik patolojik bulguların saptanması tanı koydurucu özelliklerdir (3,6).

## OLGU

14 aylık erkek olgu (O.İ.Ö. protokol no: 60791); solukluk ve karın şişliği yakınmalarıyla başvurdu. Özgeçmişinde 7.5 aylık, 2400 gr ağırlığında doğduğu, hiperbilirubinemi nedeni ile exchange transfüzyon yapıldığı, motor mental gelişiminin yaşıyla uyumlu olduğu tesbit edildi. Soygeçmişinde kayda değer bir özellik belirtilmedi. Fizik bakıda: ağırlık 9500 gr (10-25 p), boy 75 cm (25 p) olup, soluk görünümlü, yaygın peteşiyal döküntüleri mevcuttu. Karın muayenesinde karaciğeri 7 cm, dalağı 10 cm palpabl olan olgunun diğer sistem bakıları olağandı.

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde Hb: 4.9 gr/dl, RBC: 3.170x10<sup>6</sup>/l, WBC: 37.850x10<sup>3</sup>/l, MCV: 64 fl, Plt: 18.000x10<sup>3</sup>/l, Hct: %20.4, sedimentasyonu 70 mm/s idi. Periferik yaymasında % 80 lenfosit, %14 PNL, %6 monosit olup, eritrositler hipokrom, mikrositer, anizositoz ve poikilositoz saptandı. Yayımda trombositler tekli ve ikili olarak değerlendirilip retikülosit değeri %1.4 olarak saptandı. Biyokimyasal tetkiklerinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, Cu ve asit

fosfataz düzeyleri olağan bulundu. Leishmania IFAT Ig G (-), hepatit belirleyicileri (HAV, HBV, HCV), Parvovirus, EBV, HIV ve TORCH serolojisi negatif saptandı. İmmünglobulin değerleri yaşına göre normal sınırlarda idi. Kemik iliği aspirasyonu incelemesi normaldi. Karaciğer biopsisinde (protokol no: B-1056/2) yaygın lenfosit infiltrasyonu ve kronik hepatit ile uyumlu bulgular gözlemlendi. Otoimmün hastalıklar yönünden yapılan tetkiklerinde Direct Coomb's (-), Anti mitokondrial antikor (AMA) (-), Anti smooth muscle antikor (ASMA) 1/80, Antinükleer antikor (ANA) IFAT 1/160, Anti liver kidney mikrozomal antikor-1 (ALKM-1) (-) idi. Periferik kan akım sitometrisinde Fas (CD95) ekspresyonu %8 (N>%20) ve CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> (double negative) T hücre oranı % 73 (N<%1) olarak saptandı. Yapılan bilgisayarlı tomografi incelemesinde interaortakaval yerleşimli, en büyüğü 12x 15 mm ebadında olan lenf bezleri izlendi.

Başvuru sırasında anemi ve trombositopenisi bulunan olguya irradiye edilmiş eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Olgu, hepatosplenomegali, anemi ve trombositopeni, radyolojik inceleme sonrası lenf bezi tutulumunun saptanması, lenfosit panelinde CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> T hücre oranının yüksek olması, Fas ekspresyonunda düşüklük nedeni ile otoimmün lenfoproliferatif sendrom olarak değerlendirildi. Yüksek doz metil prednizolon (30mg/kg/G 3 gün, 20 mg/kg/G 4 gün) başlandı ve giderek doz azaltıldı. Hematolojik bulguları stabil tutacak en düşük dozda steroid tedavisi ile devam edildi. Hepatosplenomegalisinde kısmen gerileme olan ve trombositopenisi 100.000x10<sup>3</sup>/l olarak seyreden hasta halen güneşirisi 10 mg metil prednizolon tedavisi almaktadır ve 8 aydır izlenmektedir.

## TARTIŞMA

Erken çocukluk döneminde saptanan yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali ve otoimmün sitopenilerin ayırıcı tanısında sistemik enfeksiyonlar, lenforetiküler malignansiler ve otoimmün hastalıklar yer almaktadır (7). Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom (OLPS) da aynı bulgular ile karakterize olup, bu yelpaze içinde düşünül-

mesi gereken bir antitedir. OLPS hastalarında görülen yüksek T helper 2 aktivitesi ve düzeyi B hücrelerini uyarır ve otoantikörlerin oluşmasına yol açar (6,8).

Lenfositlerin anormal birikimi OLPS'li olgularda lenfadenopati, hepatosplenomegali ve hiper-splenizme neden olur (2,4,9). Bu hastaların lenfoid dokularının histopatolojik özellikleri de karakteristik bulgular göstermektedir. OLPS'li olgularda lenf nodları ve dalak histopatolojisinde, parakortikal hiperplazi ve CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> T hücrelerinin interfolliküler alanlarda artmış olması karakteristik özelliklerdir. Karaciğer biyopsisinde de aynı şekilde CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> T hücre infiltrasyonu, belirgin sitopenisi olan hastalarda ekstramedüller hematopoez, piecemeal nekroz, yoğun infiltrasyon ve mikronodüler siroz bildirilmiştir (2). Olgumuzda fizik bakıda gözlenen splenomegali yanısıra, radyolojik incelemelerde interaortokaval yerleşimli en büyüğü 12x15 mm olan lenf nodları tesbit edilmiştir. Periferik lenfadenopati olmaması nedeni ile lenf bezi doku incelemesi yapılamamış, karaciğer biyopsisinde lenfosit infiltrasyonu ve kronik hepatit saptanmıştır.

Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom'da, klinik izlem sırasında otoimmünite, hemen tüm hastalarda değişik şekillerde ortaya çıkmaktadır. Otoantikörler, hastaların büyük bir kısmında bulunmasına karşın her zaman hastalık oluşturmaz. En sık görülen otoimmün hastalık hemolitik anemi ve idiyopatik immün trombositopenidir (4,6,7,10). Literatürde 26 OLPS tanısı almış hastada, hemolitik anemi ve trombositopeni, sırasıyla, %50 ve %31 olarak bildirilmiştir (8). Direct Coomb's pozitifliği daha fazla sıklıkla saptanmış olup, antikardiyolipin antikor, ANA ve romatoid faktör pozitifliği de gösterilmiştir (3,4,8). Olgumuzda trombositopeni yanısıra ASMA ve ANA titrasyonları da hastalık ile uyumlu olarak yüksek bulunmuştur. Ancak olgumuzun hipokrom mikrositer anemisi, periferik yaymada hemoliz bulgusunun ve retikülositozunun olmaması, bilirübin ve LDH değerlerinin normal olması, Direct Coomb's testinin negatif olması nedeni ile hemolitik anemi olarak değerlendirilmemiştir. Glomerulonefrit, Guillain-Barre send-

romu ve otoimmün biliyer hastalık gibi otoimmün hastalıklar ve ürtiker, üveit ve nötropeni gibi bulgular da OLPS'li olgularda bildirilmiştir (3,4).

Olgularda genellikle hipergamaglobulinemi görülmektedir ancak normal değerler de bildirilmiştir (4). IgA değerinde yükselme bulunurken, IgM değeri normal ya da düşük saptanabilmektedir. Bir hastada panhipogamaglobulinemi bulunduğu bildirilmiştir (4). Olgumuzun serum immunoglobulin değerleri normaldir.

Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom'lu hastalarda, %1'in altında olması gereken CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> T hücrelerin oranı yüksek olarak bulunmaktadır (4,8,9). Olgumuzda akım sitometrisi ile çalışılan CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> T hücrelerin oranı %73 olarak oldukça yüksek saptanmıştır. Literatürde bu oran, Fas mutasyonu saptanmayan 7 olguda %2-13, Fas mutasyonu saptanan 14 olguda %1-65 olarak bildirilmiştir (4,9). Fas (CD95), aktive lenfositlerde apoptozu başlatan hücre yüzey reseptörüdür ve aktive lenfosit ve makrofajların apoptozunda özellikle önem taşımaktadır (11). Bugüne kadar 3 farklı proteini kodlayan 3 farklı mutasyon tanımlanmıştır: Tip 0: Otozomal resesif geçişli, Fas mutasyonu, Tip 1a: Otozomal dominant geçişli, Fas mutasyonu, Tip 1 b: Fas ligand geninde mutasyon, Tip 2: Caspase 10 geninde mutasyon, Tip 3: Henüz mutasyonu gösterilemeyen hastalardır (6). Olgumuzda Fas (CD 95) oranı %8 (N:>%20) olarak bulunmuştur.

Hastalığın spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Otoimmün komplikasyonlarda yüksek doz metil prednizolon etkin, intravenöz immunoglobulin etkisiz veya geçici süre ile etkilidir (8-10). Hastamızda da yüksek doz metilprednizolon ile trombositopeni düzelmiş, ancak trombosit sayısını normal sınırlarda tutmak için en düşük doz steroid dozu ile tedaviye devam edilmektedir.

Ağır hemolitik anemi ve trombositopeni nedeni ile splenektomi yapılanlarda morbidite ve mortalite yüksektir (4,6). AntiCD20 (Rituximab), vincristin ve antimalaryal primethamine/sulfadoxin yeni tedavi modaliteleri olarak bildirilmektedir (12,13). Hastalarda ve aynı mutasyonu taşıyan

asemptomatik aile bireylerinde de lenfoma riski artmıştır. Defektif apoptozis nedeniyle lenfosit yaşam sürecindeki bu bozukluğun malignensi gelişiminin nedeni olduğu bildirilmektedir (2,4, 12,13). Hayatı tehdit eden komplikasyonlar varlığında düşünülebilecek bir diğer tedavi şekli kemik iliği transplantasyonudur (14). Hastalarda yaşam süresini, otoimmün hastalıkların ciddiyeti ve splenektomi yapılanlarda sepsis riski belirlemektedir. Az sayıda olgunun izlemleri nedeni ile uzun dönemde prognoz tam olarak bilinmemektedir.

Sonuç olarak, özellikle erken çocukluk döneminde lenfadenopati, hepatosplenomegali ve otoimmün hematolojik bulgular ile başvuran çocuklarda Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom da ayırıcı tanıda düşünülmeli, CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> T hücre popülasyonları ve Fas, Fas ligand ekspresyonları gibi ileri tanısal tetkikler uygulanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Canale VC, Smith CH. Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma. *J Pediatr* 1967;70: 891-9.
2. Blesing JJ, Straus SE, Fleiser TA. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. A human disorder of abnormal lymphocyte. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47:1291-310.
3. van der Werf ten Bosch J, Otten J, Thielemans K. Autoimmune lymphoproliferative syndrome type III : an indefinite disorder. *Leukemia Lymphoma* 2001; 41:55-65.
4. Rieux-Laucat F, Blachere S, Danielen S, De Villartay J P, Oleastro M, Solary E, et al. Lymphoproliferative syndrome with autoimmunity: A possible genetic basis for dominant expression of the clinical manifestations. *Blood* 1999; 94:2575-82.
5. Ören H, Özkal S, Gülen H, Duman M, Uçar C, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: report of two cases and review of the literature. *Ann Hematol* 2002; 81:651-653.
6. Şahiner ÜM, Sanal Ö. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom. *Katkı* 2002;23: 316-25.
7. Segel GB. Hemolytic anemias resulting from extracellular factors. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (eds) Nelson Textbook of Pediatrics, 16th edn. WB Saunders, Philadelphia, pp. 1491-3.
8. Straus SE, Sneller M, Leonardo MJ, Puck JM, Strober W. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med* 1999;130:591-601.
9. Dianzani U, Bragardo M, DiFranco D, Alliaudi C, Scagni P, et al. Deficiency of the Fas apoptosis pathway without Fas gene mutations in pediatric patients with autoimmunity/lymphoproliferation. *Blood* 1997;89: 2871-9.
10. Sneller MC, Wang J, Dale JK, Strober W, Middleton LA, Buonfiglio D, et al. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood* 1997;89:1341-8.
11. Drappa J, Vaishnav AK, Sullivan KE, Chu JL, Elkon KB et al. Fas gene mutations in the Canale-Smith Syndrome, an inherited lymphoproliferative disorder associated with autoimmunity. *N Eng J Med* 1996; 335:1643-9.
12. Heelan BT, Tormey V, Amlot P, Payne E, Mehta A, Webster AD. Effect of anti-CD20 (rituximab) on resistant thrombocytopenia in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 2002;118: 1078-81.
13. van der Werf ten Bosch J. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: etiology, diagnosis, and management. *Paediatr Drugs* 2003;5:185-93.
14. Sleight BJ, Prasad VS, De Laat C, Steele P, Ballard E, et al. Correction of autoimmune lymphoproliferative syndrome by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:375-80.

---

#### Yazışma adresi:

Dr. Berrak SARIOĞLU  
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir  
Tel: 433 08 10/3406  
E-mail: berraksarioğlu@yahoo.com

---